

POLA KEJADIAN PENYAKIT KOMORBID DAN EFEK SAMPING OAT PADA PASIEN TUBERKULOSIS DI RSUP DR. KARIADI

Ivona Oliviera¹, Fathur Nur Kholis², Dwi Ngestiningsih³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang - Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Tuberkulosis adalah penyakit yang prevalensinya tinggi di Indonesia. Pengobatan tuberkulosis ini membutuhkan strategi kombinasi obat antituberkulosis (OAT). Terjadinya efek samping OAT sering kali mengganggu hasil pengobatan. Efek samping ini dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk penyakit komorbid.

Tujuan : Mengetahui pola kejadian penyakit komorbid dan kejadian efek samping OAT di RSUP dr. Kariadi

Metode : Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain cross sectional. Sampel menggunakan data catatan medik pasien tuberkulosis yang menjalani pengobatan OAT lini pertama di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2015

Hasil : Dari 167 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 30 sampel mengalami efek samping dan 137 sampel sisanya tidak. Efek samping terbanyak adalah mual dan muntah. Dari 30 sampel tersebut, 18 sampel memiliki penyakit komorbid. Penyakit terbanyak adalah diabetes, yaitu sebanyak 7 sampel. Karakteristik dari sampel yang mengalami efek samping berjenis kelamin perempuan (53,5%), usia 40-59 tahun (53,3%), lama pengobatan 3-4 bulan (43,4%), dan IMT <18,5 (70%). Ditemukan hubungan tidak bermakna antara penyakit komorbid dengan kejadian efek samping dengan $p=0,871$.

Kesimpulan : Frekuensi efek samping OAT adalah 18% dengan mual dan muntah yang terbanyak. Frekuensi penyakit komorbid pada sampel total adalah 58,7% dan HIV adalah yang terbanyak. Dari sampel efek samping, frekuensi penyakit komorbid adalah 60% dan yang terbanyak adalah diabetes. Karakteristik pasien dengan efek samping adalah perempuan, rentang usia 40-59 tahun, dan IMT<18,5. Ditemukan hubungan tidak bermakna antara penyakit komorbid dan efek samping obat.

Kata kunci : tuberkulosis, efek samping OAT lini pertama, penyakit komorbid, usia, jenis kelamin, lama pengobatan, IMT

ABSTRACT

PATTERN OF COMORBIDITIES AND SIDE EFFECTS OF FIRST LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN KARIADI GENERAL HOSPITAL

Background : Tuberculosis has a high prevalence in Indonesia. Management of tuberculosis require antituberculosis drug combination strategy. However, side effects of these drugs sometimes interrupts treatment process. These side effects can be affected by many factors, for example comorbidities.

Aim : To identify the pattern of comorbidities and side effects of first line antituberculosis drugs in RSUP dr. Kariadi

Methods : This study was using descriptive observational with cross sectional design. Samples of this study were medical records of tuberculosis patients underwent treatment using first line antituberculosis drugs in Kariadi General Hospital in 2015.

Results : There were 167 cases that met the inclusion criteria. From these samples, 30 cases experienced side effects. Most side effects cases were vomitus and nausea (12 cases). From these 30 samples, 18 samples had comorbidities, mostly diabetes. Characteristic of those with side effects were mostly women (53,5%), with age ranged from 40-59 years (53,3%), treatment duration 3-4 months (43,4%), and BMI <18,5 (70%). Comorbidities didn't have any significant relation with side effects of antituberculosis drugs. (p=0,871)

Conclusions : Samples with side effects are 18% from total samples, with vomitus and nausea be the most common. Comorbidities are around 58,7% of total samples, mostly HIV. Comorbidities from samples with side effects are 60% and mostly diabetes. Characteristic of those with side effects were women, with age ranged from 40-59 years, treatment duration 3-4 months, and BMI <18,5. Comorbidities didn't have any significant relation with side effects

Keywords : tuberculosis, first line antituberculosis drug, side effects, comorbidities, age, gender, treatment duration, BMI

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru.¹ Secara global, kasus insidensi tuberkulosis tahun 2014 adalah sekitar 9,6 juta kasus, dan sebanyak 1,5 juta orang meninggal di dunia akibat tuberkulosis.² Jumlah kasus insidensi ini terdiri dari 5,4 juta kasus pada laki-laki, 3,2 juta kasus pada perempuan.⁴ Total kasus insidensi tahun 2014 secara global ini mengalami peningkatan pesat dibandingkan data sebelumnya..⁵ Hasil survei menunjukkan estimasi jumlah kasus baru tuberkulosis di Indonesia mencapai 1 juta kasus per tahunnya.³ Sedangkan hasil estimasi prevalensi untuk semua kasus tuberkulosis di Indonesia tahun 2014 adalah 647 kasus setiap 100.000 penduduk dan estimasi insidensi berjumlah 399 kasus setiap 100.000 penduduk. Sedangkan jumlah kematian akibat tuberkulosis diperkirakan sebanyak 41 kasus kematian setiap 100.000 penduduk.³

Strategi yang dilakukan untuk mengendalikan dan mengobati tuberkulosis di Indonesia adalah strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Strategy*), dimana strategi ini menggunakan regimen-regimen obat antituberkulosis (OAT).⁷ Jenis – jenis obat yang utama digunakan pada pengobatan tuberkulosis lini pertama adalah pirazinamid, isoniazid, rifampisin, etambutol,⁷ dan streptomisin.⁸ Obat-obat ini dapat berinteraksi dengan tubuh dan obat lain sehingga menimbulkan berbagai efek samping.⁹ Efek samping OAT yang terjadi

dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, misalnya dosis dan waktu konsumsi obat, usia pasien, status gizi, adanya penyakit komorbid lainnya, misalnya alkoholisme, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, dan koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).¹⁰ Ada dua jenis efek samping obat yang mungkin timbul, yaitu efek samping ringan dan efek samping berat.¹¹

Keberhasilan pengobatan dan angka kematian akibat tuberkulosis juga diperburuk oleh beberapa kondisi medis yang telah diderita oleh pasien sebelumnya.¹² Kondisi medis yang sering menyertai tuberkulosis adalah diabetes, HIV, dan kanker, dimana kondisi ini akan memperlemah sistem imun tubuh untuk melawan bakteri tuberkulosis..¹³ Pada dasarnya, penyakit-penyakit yang menyertai tuberkulosis ini dapat dibedakan menjadi penyakit menular contohnya HIV dan penyakit tidak menular yaitu diabetes.¹⁴ Karena itu diperlukan pengetahuan tentang pola distribusi kejadian efek samping OAT lini pertama dan distribusi penyakit komorbid diantara penderita tuberkulosis yang menerima pengobatan agar keberhasilan pengobatan dapat meningkat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan cross sectional yang menggunakan pasien tuberkulosis yang menjalani pengobatan OAT lini pertama sebagai subjek penelitian. Penelitian ini telah dilaksanakan di Instalasi Rawat Jalan dan Rawat Inap RSUP dr. Kariadi pada bulan Februari-Mei 2016.

Subjek penelitian adalah pasien tuberkulosis yang memenuhi kriteria yaitu, menjalani pengobatan OAT lini pertama di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2015. Subjek penelitian yang berusia di bawah 18 tahun tidak diikutsertakan . Jumlah sampel yang digunakan adalah semua pasien pada tahun 2015.

Variabel bebas penelitian adalah jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, lama pengobatan, penyakit komorbid, dan efek samping. Variabel terikat penelitian adalah pasien tuberkulosis yang menjalani pengobatan OAT lini pertama. Uji hubungan antara penyakit komorbid dan efek samping dilakukan dengan uji chi-square. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer.

HASIL

Distribusi pasien tuberkulosis di RSUP. Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari – 31 Desember 2015 dapat dibedakan menurut jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, dan lama pengobatan yang tercatat. Dari 183 data terdapat 167 sampel pasien tuberkulosis yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	N	(%)
Laki – laki	89	(53,5)
Perempuan	78	(46,5)
Total	167	(100)

Tabel 1 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan jenis kelamin

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan usia

Usia	N	(%)
18-39 tahun	79	(47,3)
40-59 tahun	67	(40,1)
60-79 tahun	21	(12,6)
Total	167	(100)

Tabel 2 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan usia

Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan indeks massa tubuh

Indeks Massa Tubuh	N	(%)
<18,5	85	(50,9)
18,5-24,9	72	(43,1)
25-29,9	9	(5,4)
>29,9	1	(0,6)
Total	167	(100)

Tabel 3 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan indeks massa tubuhnya.

Tabel 4. Distribusi sampel berdasarkan lama pengobatan

Lama pengobatan	N	(%)
1-2 bulan	82	(49,1)
3-4 bulan	46	(27,6)
5-6 bulan	10	(5,9)
>6 bulan	129	(17,4)
Total	167	(100)

Tabel 4 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan lama pengobatannya.

Tabel 5. Distribusi sampel berdasarkan penyakit komorbid

Penyakit Komorbid	N	(%)
Ada	98	(58,7)
HIV	33	
Keganasan	23	
Diabetes	20	
Hipertensi	9	
Infeksi	8	
Gangguan hematologi	7	
Gagal ginjal kronik	6	
Post operasi	6	
Gangguan jiwa	4	
Gangguan respirasi	4	
Gangguan kardiovaskular	4	
Gangguan hepar	3	
Gangguan pencernaan	2	
Trauma	1	
Tidak	69	(41,3)
Total	167	(100)

Tabel 5 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan penyakit komorbid

Tabel 6. Distribusi sampel berdasarkan efek samping

Efek Samping OAT	N	(%)
Ada	30	(18)
Mual muntah	12	
Reaksi kulit	8	
DILI	7	
Gangguan muskuloskeletal	2	
Dispepsia	2	
Trombositopenia	2	
Vertigo dan gangguan pendengaran	1	
Anemia	1	
Tidak ada	137	(82)
Total	167	(100)

Tabel 6 menunjukkan pembagian kelompok sampel berdasarkan kejadian efek samping OAT.

Tabel 7. Karakteristik Pasien Tuberkulosis berdasarkan kejadian efek samping di RSUP dr. Kariadi Semarang tahun 2015

Variabel	Tanpa efek samping OAT	Dengan efek samping OAT	Total n(%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	75 (54,7%)	14 (46,7%)	89 (53,5%)
Perempuan	62 (45,3%)	16 (53,3%)	78 (46,5%)
Total	137 (100%)	30 (100%)	167 (100%)
Usia			
18-39 tahun	68 (49,7%)	11 (36,7%)	79 (47,3%)
40-59 tahun	51 (37,2%)	16 (53,3%)	67 (40,1%)
60-79 tahun	18 (13,1%)	3 (10%)	21 (12,6%)
Total	137 (100%)	30 (100%)	167 (100%)
Indeks Massa Tubuh			
<18,5	64 (46,7%)	21 (70%)	85 (50,9%)
18,5-24,9	66 (48,2%)	6 (20%)	72 (43,1%)
24,9-29,9	6 (4,4%)	3 (10%)	9 (5,4%)
>29,9	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,6%)

Total	137 (100%)	30 (100%)	167 (100%)
Lama Pengobatan			
1-2 bulan	73 (53,3%)	9 (30%)	82 (49,1%)
3-4 bulan	33 (24,1%)	13 (43,3%)	46 (27,6%)
5-6 bulan	5 (3,7%)	5 (16,7%)	10 (5,9%)
>6	26 (19%)	3 (10%)	29 (17,4%)
Total	137 (100%)	30 (100%)	167 (100%)
Penyakit Komorbid			
Ada	80 (58,4%)	18 (60%)	98 (58,7%)
Tidak ada	57 (41,6%)	12 (40%)	69 (41,3%)
Total	137 (100%)	30 (100%)	167 (100%)

Tabel 7 menunjukkan kelompok sampel berdasarkan karakteristik pada masing-masing kategori dengan efek samping maupun tanpa efek samping.

Tabel 8. Tabel hubungan penyakit komorbid dan kejadian efek samping OAT

Variabel	Efek Samping OAT				P
	Ada		Tidak ada		
	N	%	N	%	
Penyakit Komorbid					0,871*
Ada	18	60%	80	58,4%	
Tidak ada	12	40%	57	41,6%	
Total	30	100%	137	100%	167

*Uji Chi-Square

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa kejadian efek samping OAT paling banyak terjadi pada pasien dengan jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 16 sampel (53,5%) dibandingkan pasien dengan jenis kelamin laki-laki yang hanya berjumlah 14 sampel (46,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee AM dkk.¹⁵ Lebih tingginya angka kejadian efek samping OAT pada perempuan diduga disebabkan oleh karena laki-laki memiliki hormon androgen yang dapat meningkatkan kerja enzim mikrosomal hepar sehingga metabolisme obat yang berlangsung di hepar dapat lebih cepat dan efektif.¹⁶

Selain jenis kelamin, dari hasil penelitian dapat ditemukan bahwa kejadian efek samping OAT paling banyak terjadi pada rentang usia antara 40-59 tahun yaitu sebanyak 16 sampel (53,5%). Hal ini tidak sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Xianqin Ai dkk yang menunjukkan bahwa usia dibawah 60 tahun adalah faktor pelindung dari kejadian efek samping OAT.¹⁷

Namun hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain yang dilakukan oleh H Kunst dan KS Khan menunjukkan bahwa sampel dengan usia lebih dari 35 tahun memiliki kecenderungan untuk mengalami efek samping OAT.¹⁸ Teori yang mendukung mengapa kejadian efek samping OAT lebih banyak terjadi pada usia tua adalah karena metabolismenya lebih lambat dibandingkan usia muda, sehingga aktivitas enzimatis, *clearance* hepar, dan ketersediaan kofaktor endogen yang membantu metabolisme obat menurun.¹⁶

Dari penelitian ini juga dapat ditemukan bahwa sebanyak 70% dari sampel dengan efek samping OAT memiliki status gizi *underweight* yaitu dengan IMT kurang dari 18,5. Status gizi *underweight* termasuk kelompok malnutrisi yang juga merupakan salah satu komorbid yang dapat menyertai infeksi tuberkulosis.¹⁴ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Chung-Delgado dkk yang mengatakan bahwa sampel dengan status gizi *underweight* berisiko 1,29 kali lebih besar daripada sampel dengan status gizi normal.¹⁹

Pengaruh status gizi dengan efek samping ini kemungkinan berhubungan dengan terjadinya perubahan pada metabolisme obat di dalam tubuh. Hal ini diduga karena terjadinya penurunan kadar glutathione sehingga pasien lebih rentan mengalami reaksi oksidatif sehingga sel mengalami kerusakan dan metabolisme obat menurun.²⁰

Lama pengobatan yang telah dijalani oleh sampel bervariasi. Ditemukan sebanyak 13 sampel atau 43,4% dari sampel yang mengalami efek samping telah menjalani pengobatannya selama 3-4 bulan. Penelitian oleh Martines Alfaro dkk menunjukkan hasil yang berbeda dimana sampel dengan pengobatan tuberkulosis selama dua sampai tiga bulan hanya 28% yang mengalami efek samping, sedangkan sampel dengan pengobatan tuberkulosis sampai 12 bulan yang mengalami efek samping berat lebih banyak yaitu 55% dari jumlah sampel.²¹

Semakin panjang lama pengobatan, maka semakin lama pula tubuh terpapar oleh obat dan metabolit toksik. Sehingga semakin besar pula kemungkinan timbulnya kejadian efek samping akibat OAT.¹⁶ Hasil penelitian yang berbeda mungkin disebabkan oleh perbedaan variabel pada penelitian, dimana pada penelitian Martines Alfaro dkk melihat efek samping

yang berat dan tidak mencatat efek sampingnya yang ringan, sedangkan pada penelitian ini tidak dibedakan antara efek samping berat maupun ringan.

Hasil pengujian dengan menggunakan uji *chi-square* untuk skala nominal menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara penyakit komorbid dan kejadian efek samping OAT pada pasien tuberkulosis, dengan hasil p lebih dari 0,05 yaitu 0,87. Namun persentase kejadian efek samping lebih besar pada kelompok dengan penyakit komorbid (60%) dibandingkan tanpa penyakit komorbid yang hanya sebesar 40%.

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim Seo Yun dkk yang menunjukkan bahwa meskipun kelompok dengan penyakit komorbid dan tidak ada penyakit komorbid tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan $p > 0,05$ yaitu 0,09.²²

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Jenis efek samping yang timbul ada gangguan pencernaan, gangguan hepar, reaksi kulit, gangguan muskuloskeletal, vertigo dan gangguan pendengaran, anemia, dan trombositopenia dan yang paling sering terjadi adalah mual muntah dengan frekuensi sebanyak 12. Jenis penyakit komorbid yang ada adalah HIV, diabetes, kasus keganasan, kasus gangguan kejiwaan, hipertensi, gangguan hematologi, gangguan pada respirasi, gagal ginjal kronik, infeksi, kasus post operasi, gangguan pencernaan, gangguan jantung, gangguan hepar, epilepsi, dan kasus trauma dan pada sampel total yang paling banyak adalah HIV sebanyak 33, dan pada sampel dengan efek samping adalah diabetes sebanyak 7 orang. Karakteristik pasien dengan efek samping lebih banyak pada perempuan, usia 40-59 tahun, IMT $< 18,5$, dan lama pengobatan 3-4 bulan. Ditemukan hubungan yang tidak bermakna antara penyakit komorbid dan kejadian efek samping OAT pada pasien tuberkulosis.

Saran

Pasien tuberkulosis dianjurkan untuk kontrol hingga pengobatan dihentikan agar dapat diamati lebih lanjut dan diperlukan kontrol ke puskesmas mengenai hasil pengobatan pasien yang telah dirujuk kembali.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Fathur Nur Kholis, SpPD, dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes.,SpPD, dr. Setyo Gundi Pramudo, SpPD, dr. Yosef Purwoko, M.Kes.,SpPD, seluruh staf instalasi rekam medik rawat jalan dan rawat inap RSUP dr. Kariadi, dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik, serta pasien tuberkulosis yang menjalani pengobatan OAT lini pertama di RSUP dr. Kariadi tahun 2015.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Tuberkulosis Temukan Obati Sampai Sembuh. Infodatin. [Internet].2015.[cited 2015 Nov 25].Available from: http://www.depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin_tb.pdf.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC | TB | Data and Statistics. [Internet].2012.[Updated 2014; cited 2015 Nov 29].Available from: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>. Published 2012. Accessed November 29, 2015.
3. World Health Organization.Global Tuberculosis Report 2015.Glob Tuberc Rep 20th Ed.[Internet].2015.[cited 2015 Nov 25].Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
4. World Health Organization. Stop TB Partnership : The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva World Health Organization.[Internet].2010.[cited 2015 Nov 26]; 2010:101. doi:1098/rsif.2010.0072.
5. Kementerian Kesehatan RI. Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-2014.[Internet].2011.[cited 2015 Nov 25].2011:1-70. Available from: http://www.searo.who.int/indonesia/topics/tb/stranas_tb-2010-2014.pdf.
6. Xia YY, Hu DY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Tu DH, et al. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). BMC Public Health. 2010;10(Cdc):267
7. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. Revista Portuguesa de Pneumologia English Edition. 2015;21(3):144-50.
8. Forson A, Kudzawu S, Kwara A, Flanigan T. High Frequency of First-Line Anti-Tuberculosis Drug Resistance Among Persons With Chronic Pulmonary Tuberculosis At a Teaching Hospital Chest Clinic. 2010;44(2).
9. Lai HM, Mazlan NA, Yusoff SM, Harun SN, Wee LJ, Thambrin FM. Management of Side Effects and Drug Interactions of Anti-mycobacterial in Tuberculosis Management of Side Effects and Drug Interactions of Anti-mycobacterial in Tuberculosis. WebmedCentral Infect Dis.[Internet].2011.[cited 2015 Nov 29].2011;2(12):1-9. Available from: Webmed Central

10. Arbex MA, Varella MDCL, Siqueira HR De, Mello FAF De. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *Journal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(June):626-40.
11. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. *Tuberculosis Respiratory Treatment*. 2014;2014:412893.
12. World Health Organization. WHO : TB comorbidities and risk factors.[Internet].2014.[cited 2015 Des 1].Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/treatment/risk-factors/en/>. Published 2014. Accessed November 29, 2015.
13. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Disparities and Inequalities Report — United States.[Internet].2013.[cited 2015 Des 1] 2013;62(3).Available from: www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/su6203.pdf
14. Bates M, Marais BJ, Zumla A. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015:1-16..
15. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection : experience from three public health tuberculosis clinics. 2002;6(April):995-1000.
16. Resende LSO, Dos Santos-Neto ET. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *Journal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(1):77-89
17. Ai X, Men K, Guo L, Zhang T, Zhao Y, Sun X et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province , China : a case control study. *BMC Public Health* 2010;10:112
18. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection : a systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(11):1374-81.
19. Chung-delgado K, Revilla-montag A, Guillen-bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nunez-Garbin A, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects : a case-control study in Lima , Peru. 2011;6(11):1-5
20. Ali AH, Belachew T, Yami A, Ayen WY. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB / HIV co-infected patients at Jimma University Hospital , Ethiopia : Nested case-control study. 2013;8(5).
21. Martínez Alfaro E, Cuadra F, Solera J, Maciá M, Geijo P, Sánchez Martínez PA, et al. Evaluation of 2 tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients infected with human immunodeficiency virus. The GECMEI Group. *Med CLin*. 2000;115(5):161-5
22. Kim SY, Lee S, Yim J, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Treatment response and adverse reactions in older tuberculosis patients with immunocompromising comorbidities. Division of Pulmonary and Critical care Medicine. Departemen of Internal Medicine and Lung Institue of Medical Research Center.2013;54(5):1227-33